

آیا مصرف آنتی‌بیوتیک از شدت تظاهرات بالینی گلومرولونفریت متعاقب استرپتوکوک می‌کاهد؟

چکیده

زمینه و هدف: درمان آنتی‌بیوتیکی از بروز موارد جدید گلومرولونفریت متعاقب عفونت استرپتوکوکی جلوگیری می‌کند. در این مطالعه، تاثیر درمان زود هنگام با آنتی‌بیوتیک بر شدت تظاهرات بالینی کودکان مبتلا به این بیماری ارزیابی شد. **روش بررسی:** پرونده بیماران بستری با تشخیص گلومرولونفریت متعاقب عفونت استرپتوکوکی در بین سالهای ۸۲-۱۳۶۸ مرور شد. این بررسی، یک مطالعه گذشته‌نگر توصیفی بوده است. معیارهای انتخاب بیماران عبارت بودند از: هم‌چوری، شواهد دال بر عفونت استرپتوکوکی [کشت مثبت یا تیترا بالا رونده (ASOT) (Antistreptolysin O Titer)] و کاهش گذرای C3. بر اساس سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک در فاز نهفته بیماری، بیماران به دو گروه تقسیم شدند. شدت تظاهرات بالینی و یافته‌های آزمایشگاهی بدو بستری، از صفر تا چهار، امتیازبندی شد. مقایسه میانگین، با independent test و مقایسه تعداد بیماران، با Chi-square صورت گرفت و $P < 0.05$ معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها: ۸۶ کودک با میانگین سنی ۸/۷۶ سال ($SD=2/85$) (۶۵ مذکر و ۲۱ مونث) وارد مطالعه شدند. شایع‌ترین تظاهرات بالینی به ترتیب عبارت بودند از هم‌چوری (۱۰۰٪)، ادم و ازوتمی (۷۰٪)، فشار خون بالا (۶۸٪) و پروتئینوری (۵۳٪). ۳۵ کودک سابقه مصرف هیچ گونه آنتی‌بیوتیکی را نداشتند. ادم شدید (۳۷/۳٪ در مقابل ۱۸/۲٪)، طول مدت بستری (۱۱ روز در مقابل ۸/۹ روز) و حداکثر کراتینین (۲ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در مقابل ۱/۳ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) در گروهی که آنتی‌بیوتیک مصرف نکرده بودند، به طور قابل ملاحظه‌ای بیشتر بوده است ($P < 0.05$). میانگین امتیاز بالینی و آزمایشگاهی و امتیاز کل در گروهی که درمان آنتی‌بیوتیکی دریافت نکرده بودند، به طور قابل ملاحظه‌ای بیشتر بوده است ($P < 0.0001$). **نتیجه‌گیری:** مصرف آنتی‌بیوتیک از شدت تظاهرات بالینی کودکان مبتلا به گلومرولونفریت متعاقب عفونت استرپتوکوکی می‌کاهد.

کلیدواژه‌ها: ۱- گلومرولونفریت ۲- استرپتوکوک ۳- آنتی‌بیوتیک ۴- نارسایی کلیه

تاریخ دریافت: ۸۴/۹/۲۷، تاریخ پذیرش: ۸۵/۵/۲۱

مقدمه

گلومرولونفریت حاد متعاقب عفونت استرپتوکوکی
یک بیماری خوش‌خیم است که طیف وسیعی از علائم را شامل می‌شود و ممکن است تنها به صورت خون در ادرار و

(Acute post streptococcal glomerulonephritis=APSGN)

- (I) استادیار و فوق تخصص نفرولوژی کودکان، بیمارستان حضرت علی اصغر(ع)، بزرگراه مدرس، خیابان وحید دستگردی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران (*مؤلف مسؤول).
- (II) دانشیار و فوق تخصص نفرولوژی کودکان، بیمارستان حضرت علی اصغر(ع)، بزرگراه مدرس، خیابان وحید دستگردی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران.
- (III) پزشک عمومی.

یافته‌ها

۸۶ کودک (۶۵ پسر و ۲۱ دختر) با میانگین سنی ۸/۷۶ سال ($SD=2/85$) معیارهای ورود به مطالعه را داشتند. ۵۱ کودک سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک را به مدت ۵ تا ۷ روز به صورت دریافت آنتی‌بیوتیک خوراکی در عفونت اخیر داشتند و ۳۵ مورد، هیچ‌گونه آنتی‌بیوتیک مصرف نکرده بودند.

آنتی‌بیوتیک‌های مصرف شده عبارت بودند از گروه پنی‌سیلین‌ها (۳۶ مورد) شامل پنی‌سیلین بنزاتین، آمپی‌سیلین، آموکسی‌سیلین، کلوزاکسیلین و کوآموکسی‌کلاو، ماکرولیدها (اریترومایسین) (۲ مورد)، سفالوسپورین‌ها (سفالکسین و سفیکسیم) (۳ مورد) و سایر داروهای (کوآتریموکسازول و جنتامایسین) (۱۰ مورد).

۷۲ مورد سابقه عفونت تنفسی اخیر داشتند، ۸ مورد مبتلا به زرد زخم بودند و ۸ مورد، سابقه هیچ‌گونه عفونت اخیر را نداشتند. در ۲۹٪، کشت حلق، منفی و در باقی موارد، مثبت بوده است. ۲۷ مورد در فصل پاییز، ۲۵ مورد در بهار، ۱۲ مورد در تابستان و ۲۲ مورد در زمستان رخ داده بودند.

جدول شماره یک، فراوانی تظاهرات بالینی را در دو گروه نشان می‌دهد. فراوانی تب و ادم در گروهی که سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک داشتند، بیشتر بوده است ($P<0/05$) و فراوانی سایر تظاهرات بالینی در دو گروه، تفاوتی نداشته است.

همان‌گونه که در جدول شماره ۲ نشان داده شده است، گروه بدون سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک، سن بالاتری داشتند و طول مدت بستری و شدت ادم در این گروه، بیش‌تر بوده است ($P<0/05$). ۸۳٪ گروهی که آنتی‌بیوتیک مصرف نکرده بودند (گروه اول) در مقابل ۷۳٪ گروهی که سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک اخیر را داشتند (گروه دوم)، نیاز به انواع داروهای کاهنده فشار خون و مدر داشتند که از نظر آماری معنی‌دار نبوده است ($P=0/3$).

میانگین تعداد داروهای مصرف شده در گروه اول، ۱/۸ عدد ($SD=1/5$) در مقابل ۱/۳ عدد ($SD=0/97$) در گروه دوم

یا با نارسایی کلیه تظاهر پیدا کند. C3 به طور گذرا کاهش می‌یابد و معمولاً شواهدی دال بر عفونت اخیر استرپتوکوکی وجود دارد. (۱-۳) دفع شدید پروتئین در ادرار، کاهش حجم ادرار به مدت طولانی و اختلال شدید در عملکرد کلیه از نشانه‌های پیش‌آگهی بد در این بیماری می‌باشند. (۲) افرادی که در کودکی به این بیماری مبتلا شده‌اند، در بزرگسالی بیش‌تر در معرض آلومینوری و هم‌چوری می‌باشند. (۳) استفاده از بنزاتین پنی‌سیلین G از انتشار سوش‌های نفریتوزنیک جلوگیری کرده و از بروز عوارض موارد جدید بیماری در جامعه می‌کاهد (۴) و یا بیماری با شدت کمتری تظاهر می‌یابد. (۵)

هدف از این مطالعه، بررسی ارتباط مصرف آنتی‌بیوتیک در بیماری اخیر استرپتوکوکی با شدت تظاهرات APSGN در کودکان بستری می‌باشد.

روش بررسی

پرونده تمام کودکانی که با تشخیص گلومرولونفریت در سالهای ۱۳۶۸ لغایت ۱۳۸۲ در بیمارستان بستری شدند، مرور شد. مطالعه از نوع توصیفی گذشته‌نگر بوده است. تشخیص گلومرولونفریت حاد متعاقب استرپتوکوک براساس معیارهای زیر داده شد:

- ۱- وجود خون در ادرار.
- ۲- سابقه عفونت اخیر استرپتوکوکی براساس کشت مثبت یا تیترا افزایش‌یابنده ASO.
- ۳- کاهش گذرای C3 سرم.

بیماران براساس وجود یا عدم وجود سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک در عفونت اخیر استرپتوکوکی به دو گروه تقسیم شدند. تظاهرات بالینی و تغییرات آزمایشگاهی، براساس شت، امتیاز صفر تا چهار گرفتند. (۱)

جهت انجام تستهای آماری از برنامه نرم‌افزاری SPSS (version 12) استفاده شد. از Chi-square، برای مقایسه فراوانی، از T-student، برای مقایسه میانگین و از non parametric test، جهت مقایسه امتیازهای دو گروه استفاده شد. $P<0/05$ ، معنی‌دار تلقی شد.

آماری معنی‌دار بوده است (P=۰/۰۴۶). تفاوت از نظر آماری معنی‌دار بوده است (P=۰/۰۰۰۱). از نظر آماری میانگین امتیاز آزمایشگاهی و امتیاز کل دو گروه تفاوت معنی‌داری داشته است (P<۰/۰۰۰۱).

آماری معنی‌دار بوده است (P=۰/۰۴۶). تفاوت از نظر آماری معنی‌دار بوده است (P=۰/۰۰۰۱).

جدول شماره ۱- علایم بالینی در گروه بدون سابقه مصرف

آنتی‌بیوتیک (یک) و با سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک (دو)

P value	گروه دو	گروه یک	
۰/۰۰۱	۵۱	۳۵	تعداد
۰/۰۲۳	۳۴	۳۱	پسر
	۱۷	۴	دختر
۰/۷۸	٪۱۷/۶	٪۲۰	تهوع
۰/۵	٪۳۹/۲۱	٪۴۸/۵۷	استفراغ
۰/۷۹	٪۱۹/۶	٪۲۲/۸۶	سردرد
۱	٪۸۰/۳۹	٪۸۲/۸۶	هماچوری گراوس
۰/۶۲	٪۲۳/۵۳	٪۲۷/۵۶	الیگوری
			کلیرانس کراتینین
۰/۰۲۵	٪۸۲	٪۵۸	بیش‌تر یا مساوی ۵۰ (≥۵۰)
	٪۱۸	٪۴۲	کمتر از ۵۰ (<۵۰)
۰/۵۱	٪۱۳/۷۲	٪۸/۵۷	بی‌اشتهایی
۰/۲۶	٪۵/۸۸	٪۱۴/۲۸	ضعف
۰/۷۱	٪۷/۸۴	٪۱۱/۴۲	دیزوری
۰/۰۸	٪۳۳/۳۳	٪۱۴/۲۸	تب
۱	٪۳۹/۲۱	٪۳۷/۱۴	درد شکم
۰/۳۹	٪۹۰/۱۹	٪۹۷/۱۴	ادم
			شدت ادم
۰/۰۲۳	٪۸۱/۵	٪۶۳/۱	کمتر از ۳ (<۳)
	٪۱۸/۲	٪۳۷/۳	بیش‌تر یا مساوی ۳ (≥۳)

جدول شماره ۲- یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی هنگام بستری در بیماران مبتلا به PSGN در گروه بدون سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک (یک) و با سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک (دو)

P value	گروه دو	گروه یک	
	میانگین (SD)	میانگین (SD)	
۰/۰۲۳	(۲/۷۳)۸/۱۷	(۲/۸۶)۹/۶	سن (سال)
۰/۳۳	(۱۳/۷)۱۵/۵	(۸/۶)۱۲/۴	دوره کمون (روز)
۰/۰۲	(۵)۸/۸۶	(۴/۹)۱۰/۹	طول مدت بستری (روز)
۰/۹	(۹/۸۵)٪۲۵/۶	(۱۳/۵)٪۲۰/۴	درصد افزایش وزن
۰/۴	(۶۰-۱۳۰)۱۳۰	(۸۰-۱۷۰)۱۴۰	مدین فشار خون سیستولیک (mmHg)
۰/۳	(۰/۶۴)۱/۳	(۰/۸۸)۱/۳۵	برون ده ادراری (ml/kg/min)
۰/۸۲	(۳۴۱۹)۱۰۲۹۳	(۲۹۴۱)۹۹۷۶	تعداد گویچه‌های سفید (mm3)
۰/۴۷	(۲/۲)۱۱/۷	(۱/۳۶)۱۱/۳۷	هموگلوبین (g/dl)
۰/۷	(۳۱)۵۳	(۲۳)۴۷	سرعت سدیمانتاسیون خون (mm/hr)
۰/۵۸	(۲۲/۹۳)۳۰/۸۲	(۳۶/۶)۴۰	نیترژن اوره خون (mg/dl)
۰/۰۴	(۰/۴۳)۱	(۱/۲۵)۱/۴۷	کراتینین در شروع (mg/dl)
۰/۰۰۳	(۰/۷۶)۱/۳۳	(۱/۸)۲	حداکثر کراتینین (mg/dl)
۰/۳۴	(۰-۶۰۰)۲۶۰	(۰-۶۰۰)۴۵۴	مدین پروتئین ادرار (mg/24h)
۰/۲۸	(۳/۹)۱۳۸	(۴/۷)۱۳۸	سدیم (meq/l)
۰/۵۶	(۰/۶۵)۴/۷	(۰/۴۲)۴/۷	پتاسیم (meq/l)
۰/۵۷	(۵۴)۱۰۹	(۶۳)۱۲۹	IgM
۰/۴	(۶۹۱)۱۴۵۸	(۴۱۶)۱۲۳۱	IgG
۰/۷۷	(۱۲۱)۲۱۸	(۱۳۲)۲۰۳	IgA
۰/۴۵	(۳۵)۴۵/۳	(۳۳/۶)۳۹	C3
۰/۷۶	(۴۴۰)۵۸۴/۳۵	(۶۰۹)۶۲۱/۶	ASOT

بحث

در این مطالعه مشخص شد که شدت تظاهرات بالینی و

جدول شماره ۲، تغییرات آزمایشگاهی را در دو گروه نشان می‌دهد. سطح کراتینین در هنگام مراجعه، حداکثر غلظت سرم در سیر بیماری و نارسایی متوسط و شدید در گروه بدون سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک، بیش‌تر بوده است (P<۰/۰۵). در گروه فوق سطح IgM و IgG نیز بالاتر بوده است، ولی از نظر آماری معنی‌دار نبود.

میانگین (SD) امتیاز بالینی و آزمایشگاهی و امتیاز کل در گروه بدون سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک به ترتیب عبارت بودند از ۴/۸۹ (SD=۲/۱۷)، ۹/۴۲ (SD=۲/۳۷) و ۱۴/۳۱ (SD=۳/۸۲) و در گروه با سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک عبارت بودند از ۳/۷۷ (SD=۱/۸۵)، ۶/۶۸ (SD=۲/۹۱) و ۱۰/۶۳

گروهی که آنتی‌بیوتیک دریافت نکرده بودند، کمی شدیدتر بود. هماچوری، پروتئینوری و فشار خون بالا، دیرتر از بین رفت ولی در پیگیری ۱۲-۳ ماهه، تمامی علایم بالینی در کودکان از بین رفته بود^(۶)، ولی پیش‌آگهی زودرس دو گروه تفاوتی نداشت.

مطالعه حاضر نشان می‌دهد که درمان بموقع عفونت با استرپتوکوک نفریتوزنیک، از شدت تظاهر بالینی و آزمایشگاهی بیماران می‌کاهد ولی گذشته‌نگر بودن مطالعه، بررسی تنها مواردی که به دلیل تظاهرات درگیری کلیوی بستری شده‌اند و تنوع آنتی‌بیوتیک‌های مصرفی بیماران، از محدودیت‌های پژوهش اخیر بوده است و لذا لازم است که یک مطالعه آینده‌نگر و کنترل شده در بیماران مبتلا به عفونت‌های استرپتوکوکی صورت گیرد.

نتیجه‌گیری

استفاده زود هنگام آنتی‌بیوتیک در مبتلایان به سوش نفریتوزنیک استرپتوکوک، شدت بیماری، نارسایی کلیه، شدت احتباس آب، نیاز به داروهای کاهنده فشار خون و طول مدت بستری را می‌کاهد.

فهرست منابع

- 1- Muscatello DJ, O'Grady KA, Neville K, McAnulty J. Acute poststreptococcal glomerulonephritis: public health implications of recent clusters in New South Wales and epidemiology of hospital admissions. *Epidemiol Infect* 2001 Jun; 126(3): 365-72.
- 2- Sulyok E. Acute proliferative glomerulonephritis. In: Avner ED, Harmor WE, Niaudet P. *Pediatric nephrology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p. 601-11.
- 3- White AV, Hoy WE, McCredie DA. Childhood post-streptococcal glomerulonephritis as a risk factor for chronic renal disease in later life. *Med J Aust* 2001 May 21; 174(10): 492-6.
- 4- Johnston F, Carapetis J, Patel MS, Wallace T, Spillane P. Evaluating the use of penicillin to control outbreaks of acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Pediatr Infect Dis J* 1999 Apr; 18(4): 327-32.

یافته‌های آزمایشگاهی در گروهی از بیماران که سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک را در عفونت اخیر ذکر می‌کردند، خفیف‌تر بوده است. شدت نارسایی کلیه، طول مدت بستری و شدت احتباس آب در بدن، با سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک ارتباط معکوس داشته است. مطالعات اپیدمیک نشان داده است که تجویز بنزاتین پنی‌سیلین در گروه ناقل، از انتشار بیماری در جامعه می‌کاهد.^(۴-۷)

پاتوژن گلومرولونفریت متعاقب عفونت استرپتوکوکی هنوز بدرستی شناخته نشده است. فاکتورهای مختلفی از جمله عوامل استرپتوکوکی شامل پروتئین M، اندوسترپتوزین، زایموژن، استرپتوکیناز، نورآمینیداز و NAPIr (Nephritis Associated with Plasmin Receptor)، باعث فعال شدن کمپلمان و آبشار انعقادی شده، سپس ارتشاح سلولهای آماسی تولید سیتوکین‌ها (TNFalpha و IL6,8,1) و رادیکال‌های آزاد اکسیژن را سبب می‌شوند و در نهایت افزایش نفوذپذیری عروق، فراخوانی فاگوسیت‌ها و تخریب بافتی را به همراه دارند.

ایجاد ایمنی اکتسابی به دلیل تولید آنتی‌بادی بر علیه NAPIr می‌باشد که بیماران را در برابر حملات بعدی عفونت استرپتوکوکی نفریتوزنیک مقاوم می‌کند، لذا عود APSGN نادر است.^(۷) تجویز زود هنگام بنزاتین پنی‌سیلین G باعث کاهش پاسخ ایمنی بر علیه سوش‌های نفریتوزنیک استرپتوکوک می‌شود و در این افراد احتمال عود APSGN افزایش می‌یابد.

در مطالعه حاضر هیچ موردی از عود PSGN در طول پیگیری بیماران در گروهی که آنتی‌بیوتیک مصرف کرده بودند، مشاهده نشد. امتیاز بالینی، آزمایشگاهی و کل در گروهی از بیماران که آنتی‌بیوتیک مصرف نکرده بودند، شدیدتر بوده است. مصرف زود هنگام آنتی‌بیوتیک، از شدت واکنش‌های ایمنولوژیک و التهابی می‌کاهد، به همین دلیل شدت تظاهرات را کاهش می‌دهد.

Zoch-Zwier و همکاران، ۲۶ کودک مبتلا به PSGN را براساس روش درمان عفونت تنفسی اخیر بررسی کردند و مشاهده نمودند که سیر علایم بالینی در هفته اول بیماری، در

5- Zoch-Zweiers W, Wasilewska A, Biernacka A, Tomaszewska B, Winiecka W, Wiercinski R, et al. The course of post-streptococcal glomerulonephritis depending on methods of treatment for the preceding respiratory tract infection. *Wiad Lek* 2001; 54: 56-63.

۶- هومن ن، اتوکش ح، ایراندوست ش، بررسی ارتباط شدت علایم بالینی و آزمایشگاهی با پیش‌آگهی کودکان مبتلا به گلومرولونفریت حاد متعاقب عفونت استرپتوکوکی بستری در بیمارستان حضرت علی‌اصغر(ع). زیرچاپ در مجله دانشگاه علوم پزشکی ایران.

7- Watanabe T, Yoshizawa N. Recurrence of acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Pediatr nephrol* 2001; 16: 598-600.

Does Antibiotic Reduce the Severity of Post Streptococcal Glomerulonephritis?

^I
*N. Hooman, MD

^{II}
H. Otoukesh, MD

^{III}
F. Fargah, MD

Abstract

Background & Aim: Antibiotic treatment prevents new episode of Acute Post Streptococcal Glomerulonephritis (APSGN). In this study we evaluated the correlation of antibiotic therapy and the severity of APSGN in children.

Patients and Methods: Between 1989 and 2001, files of all patients with diagnosis of glomerulonephritis were reviewed retrospectively. Inclusion criteria were: 1- hematuria, 2- evidence of recent streptococcal infection (Rising ASO titer or positive culture) and 3-transient decrease of C3. According to the history of antibiotic usage for infection, the patients were divided in two groups. The severity of clinical and laboratory findings on admission were scored 0 to 4. T-student and Chi square were used for comparing means and frequency, respectively. P value less than 0.05 was considered significant.

Results: Eighty six children with average age (SD) of 8.76(2.85) years were included in our study. The most frequent clinical presentations were as follows: hematuria(100%), edema and azotemia(70%), hypertension(68%), and proteinuria(53%). Meanwhile 53 cases had no history of antibiotic usage. The severity of edema (defined by more than 3 plus) (37.3% vs 18.2%), duration of hospitalization (11 vs 8.9 days) and maximum serum creatinine (2 vs 1.3 mg/dl) were significantly higher in that group which did not receive antibiotics ($P < 0.05$). The mean of clinical, laboratory and total scores were statistically significant and higher in those without history of antibiotic ($P < 0.0001$).

Conclusion: Antibiotic prescription in prodromal phase may decrease the severity of acute post streptococcal presentation.

Key Words: 1) Glomerulonephritis 2) Streptococcus 3) Antibiotic 4) Renal Failure

*I) Assistant Professor of Pediatric Nephrology, Vahid Dastgerdi st., Modares Highway, Hazrat Ali Asghar Hospital, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran. (*Corresponding Author)*

II) Associate Professor of Pediatric Nephrology, Vahid Dastgerdi st., Modares Highway, Hazrat Ali Asghar Hospital, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.

III) General Physician.